云 南 植 物 研 究 2007, 29 (6): 717～721
Acta Botanica Yunnanica

靛红衍生物的合成及其对稻瘟菌的生物活性*

陈 刚[1,4], 汪 冶[2], 何红平[1], 李顺林[1], 周立刚[3], 郝小江[1,2**]
(1 中国科学院昆明植物研究所植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 云南 昆明 650204;
2 贵州省中科院天然产物化学重点实验室, 贵州 贵阳 550002;
3 中国农业大学, 农学与生物技术学院, 北京 100094; 4 中国科学院研究生院, 北京 100049)

摘要: 以靛红为原料合成了系列 3-亚胺基/亚甲基-吲哚-2-酮化合物及其 Mannich 碱衍生物, 研究了它们在抗稻瘟菌方面的活性, 发现了这两种类型的若干化合物有较好的抑制稻瘟菌孢子萌发的活性, 初步讨论了构效关系。认为 1 位的羟甲基和胺甲基、3 位的亚甲基是药效团, 芳基亚甲基苯环上对位取代基、羟基取代基和吸电子取代基不利于活性的提高, 邻位的供电子取代基有利于活性的提高。

关键词: 稻瘟菌; 靛红; 药效团
中图分类号: Q 946　　**文献标识码**: A　　**文章编号**: 0253-2700 (2007) 06-717-05

Synthesis of Isatin Derivatives and the Biological Activity Against the *Magnaporthe grisea*

CHEN Gang[1,4], WANG Ye[2], HE Hong-Ping[1], LI Shun-Lin[1], ZHOU Li-Gang[3], HAO Xiao-Jiang[1,2**]
(1 *State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China*, *Kunming Institute of Botany*, *Chinese Academy of Sciences*, Kunming 650204, China; 2 *Key Laboratory of Chemistry for Natural Products of Guizhou Province and Chinese Academy of Sciences*, Guiyang 550002, China;
3 *College of Agronomy and Biotechnology*, *China Agricultur1 al University*, Beijing 100094, China;
4 *Graduate University of Chinese Academy of Sciences*, Beijing 100049, China)

Abstract: A series of 3-imine methylene-indole-2-one compounds was synthesized from isatin, and their activity on inhibition of germination of *Magnaporthe grisea* spores was evaluated. It was found that the hydroxymethyl and aminomethyl of N, and the methylene on C3 might be the pharmacophore. The *p*-substitute, hydroxy, and electron withdraw group of the aryl methylene lead to poor activity, while the *o*-electron donor group leads to potent activity.

Kay words: *Magnaporthe grisea*; Isatin; Pharmacophore

稻瘟病 (Pyricularia oryzae Sacc) 是由稻瘟菌 (*Magnaporthe grisea*, 无性世代为 *Pyricularia grisea*) 引起的, 是流行最广、危害最重的世界性水稻病害, 在我国已成为三大水稻病害之一。该病害在中国南北方稻区都有严重危害, 对粮食生产造成严重威胁。

靛红 (isatin), 又名吲哚醌, 广泛存在于天然产物中, 是著名中药青黛中的一种重要成份。在伞形科植物当归 (*Angelica sinensis* Dliv. Diels), 十字花科植物菘蓝 (*Isatis indigotica*) 的叶、根和爵床科植物板蓝 (*Baphicacanthus cusia* (Nees) Bremek) 的根、茎中大量存在 (彭少平和顾振

* 基金项目: 中科院昆明植物研究所植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室开放基金、贵州省优秀科技人才省长专项资金项目 [黔省专合字 (2005) 247 号]
** 通讯作者: Author for correspondence; E-mail: haoxj@mail.kib.ac.cn
收稿日期: 2007-05-14, 2007-07-26 接受发表
作者简介: 陈刚 (1977-) 男, 山东人, 在读博士, 主要从事药物化学研究。

纶, 2005; Gil-Turnes 等, 1989; Glover 等, 1988)。3-亚胺基-吲哚-2-酮化合物是一类结构简单的靛红衍生物, 具有抑菌、抗病毒等活性 (Seshaiah 等, 2002; Dharmarajan 等, 2004)。Dharmarajan 等 (2004) 根据目前的 HIV-1 非核苷类逆转录酶抑制剂设计合成的 (*N*-胺甲基)-靛红-3-缩氨基嘧啶亚胺类化合物, 活性实验证实该类化合物在 MT-4 细胞中抑制 HIV-1 的复制, 还显示出了好的抗 HCV 活性和抑制结核分支杆菌等一系列细菌的活性。3-亚甲基-吲哚-2-酮类化合物具有很好的抗肿瘤、抑菌等生物活性 (Fong 等, 1999; Marko 等, 2005)。Marko 等 (2005) 设计合成了此类化合物, 研究发现, 该类化合物能够在很低的浓度下通过抑制支原体 DNA 旋转酶的超螺旋活性来抑制细菌的增殖, 为研究新的抗生素药物提供了方向。

本文以靛红为原料合成了系列 3-亚胺基 亚甲基-吲哚-2-酮化合物及其 Mannich 碱衍生物, 研究了它们在抗稻瘟菌方面的活性, 发现了这两种类型的若干化合物有较好的抑制稻瘟菌孢子萌发的活性。

结果与讨论

通过对 3-亚胺基/亚甲基-吲哚-2-酮类化合物对稻瘟菌孢子萌发的抑制作用活性筛选得到了表 1 所示结果。

从表中可见靛红和 1 位氮上未取代的 3-亚胺基-吲哚-2-酮化合物 (化合物 **2-6**) 对稻瘟菌孢子萌发不具有效的抑制作用; 而 (*N*-羟甲基/胺甲基)-3-苯基亚胺基-吲哚-2-酮化合物 (化合物 **7-9**) 则具有好的抑制作用, 说明其羟甲基和胺甲基是药效团; 3-芳基亚甲基-吲哚-2-酮类化合物则多数具有活性, 其中化合物 **14**、**15** 接近了对照物 Carbendazim 的水平, 可见 3 位亚甲基是重要的药效团。虽然亚胺基和亚甲基是电子等排体, 一般来说在活性上有相似之处, 但两者活性差异较大, 原因可能是: 亚胺基是富电子的氢键受体具有亲水性, 而亚甲基则有疏水性。化合物抑制稻瘟菌孢子萌发的作用点可能是疏水点, 不利与亚胺基的结合, 导致了两者活性的差异。

纵观 3-芳基亚甲基-吲哚-2-酮类化合物及其活性可以发现苯环上对位的供电子取代基并不利于活性的提高, 并且羟基这种强的氢键供体和受体导致母体化合物活性很低; 邻位的供电子取代基有利于活性的提高, 吸电子取代基则反之, 而羟基仍未表现出有利于活性提高, 原因可能也与上段所述的亲水性有关。苯环上杂原子有利于活性的提高。更明确的构效关系有待于进一步地研究。

实验部分

试剂与仪器

NMR、MS 由 VARIAN INOVA 400 MHZ 核磁共振仪, HEWLETT PAKARD 2110 质谱仪测定。所用试剂均为分析纯, 使用前未经进一步纯化。色谱用硅胶为青岛海洋化工厂产品。

3-亚胺-吲哚-2-酮化合物的合成

将 0.5 mmol 靛红溶于 15 ml 乙醇中, 再分次加入稍过量的胺/肼, 于室温 (20℃) 搅拌反应 10 h。将溶液浓缩即有黄色/橙红色晶体析出, 过滤, 用适量乙醇重结晶得 3-亚胺基-吲哚-2-酮化合物; 或者反应完毕后产物经硅胶柱分离可得到目标产物 (化合物 **2-6**)。

吲哚-3-亚胺-2-酮 Mannich 碱类化合物的合成

取吲哚-3-苯基亚胺-2-酮 0.2 mmol 溶于 15 ml 的甲醇中, 加入 0.1 ml 的甲醛溶液和 0.25 mmol 的仲胺 (化合物 7 的合成不需加仲胺), 回流反应 4 h, 浓缩, 经硅胶柱分离得到目标产物 (化合物 **7-9**)。

3-芳亚甲基-吲哚-2 酮类化合物的合成

(1) 将 1 g 靛红溶于 30 ml 无水乙醇中, 搅拌下加入 1 ml 80% 的水合肼, 回流, 约 2 h。冷却至室温, 搅拌下加入 1 g 氢氧化钠, 搅拌回流 1 h 后减压蒸去溶剂, 加入 20 ml 水, 用 3 mol/L 的盐酸溶液调节 pH2, 有大量沉淀析出。过滤, 水洗, 干燥, 用 95% 乙醇重结晶得白色粉末状固体, 为二氢吲哚-2-酮, 收率 57%。

(2) 取二氢吲哚-2-酮 131 mg (1 mmol), 溶于 10 ml 无水乙醇中, 加入 1.1 mmol 芳基甲醛, 再加入 1 滴哌啶做催化剂, 搅拌回流, TLC 跟踪反应, 约 12 h。反应完毕将溶剂蒸干, 经硅胶柱层析分离得到目标产物 (化合物 **10-17**)。

抑制稻瘟菌孢子萌发的实验

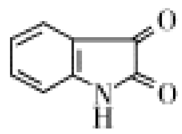
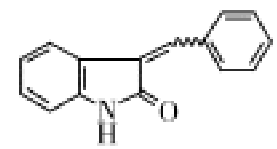
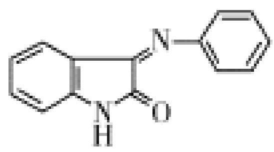
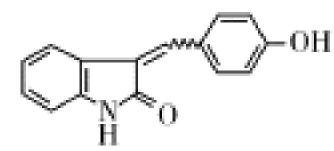
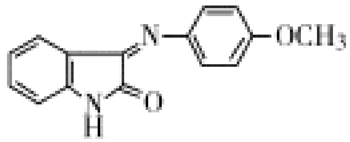
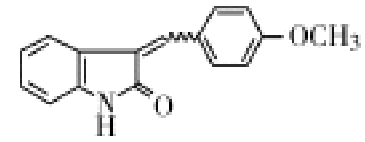
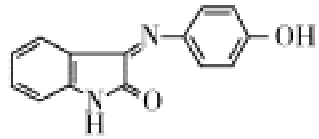
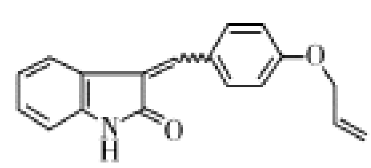
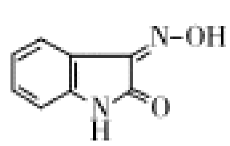
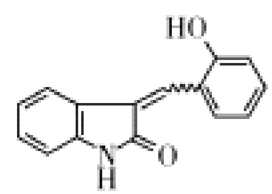
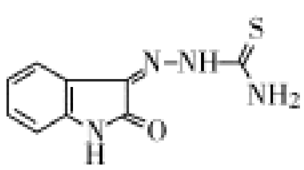
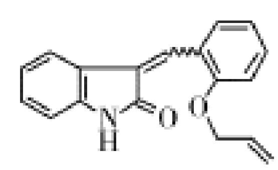
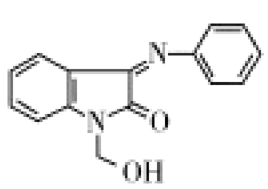
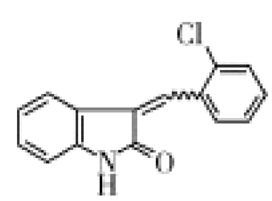
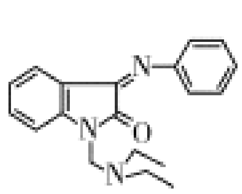
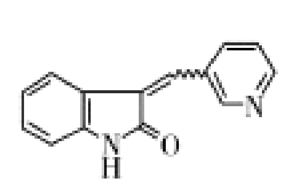
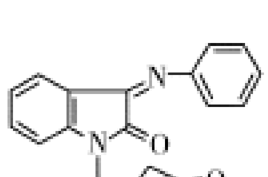
采用菌落直径法测定半数有效浓度 (EC_{50})。在含 25 μl 系列浓度化合物的 AEA 平板上, 25 μl 的孢子悬浮液, 25℃ 培养 7 h 后, 检查孢子萌芽率。

孢子萌发抑制率 (%) = (对照萌发率 - 处理萌发率) /对照萌发率

在初步活性测定的基础上, 设计系列的化合物浓度

表1　靛红衍生物对稻瘟菌孢子萌发的抑制作用结果

Table 1　The activity of isatin derivatives on inhibition of germination of *Magnaporthe grisea* spores

编号	结构式	收率（%）	EC_{50}（μg/mL）	编号	结构式	收率（%）	EC_{50}（μg/mL）
1		/	–	10		88	17.00
2		91	–	11		65	–
3		88	–	12		90	70.10
4		74	–	13		90	–
5		94	–	14		67	17.69
6		87	–	15		86	6.82
7		66	102.61	16		85	–
8		68	65.48	17		57	7.76
9		78	61.18	阳性对照	Carbendazim	/	1.07

注：“ - ”表明浓度为 200 μg/ml 时，孢子萌发抑制率低于 50%。

“ - ” means the inhibitory ratio is less than 50 % under the concentration of 200 μg/ml

梯度，根据孢子萌发抑制率几率值（Y）和化合物的浓度对数（X），求出线性回归方程：Y = aX + b，再根据50%的抑制率的几率值求出半有效浓度（EC_{50}）（张舒亚等，2005；黄星等，2005）。

化合物 2-17 的主要波普数据:

化合物 2 (**收率** 94%):

^{1}H-NMR (D_6-DMSO, 400 MHz), δ: 11.00 (1H, s), 7.46 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.31 (1H, td, J=7.6, 5.2 Hz), 7.25 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.70 (1H, t, J=7.6 Hz), 6.31 (1H, d, J=7.6 Hz); MS (EI) m/z: 222 (M^+) (Rajopadhye and Popp, 1984; Singh 等, 1993)

化合物 3 (**收率** 88%):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ: 9.14 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.99 (3H, m), 6.93 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.79 (1H, t, J=7.6 Hz), 3.88 (3H, s); MS (EI) m/z: 253 (M^+) (Rajopadhye and Popp, 1984; Singh 等, 1993)

化合物 4 (**收率** 74%):

^{1}H-NMR (D_6-DMSO, 400 MHz), δ: 10.92 (1H, s), 9.56 (1H, s), 7.32 (2H, m), 6.86 (4H, m), 6.74 (3H, m); MS (EI) m/z: 238 (M^+) (Rajopadhye and Popp, 1984; Singh 等, 1993)

化合物 5 (**收率** 94%):

^{1}H-NMR (D_6-Acetone, 400 MHz), δ: 8.05 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.36 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.04 (1H, t, J=7.6 Hz), 6.95 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.84 (1H, d, J=7.6 Hz); MS (EI) m/z: 162 (M^+) (Speckbacher and Braun, 2006; Hyatt 等, 2007)

化合物 6 (**收率** 87%):

^{1}H-NMR (D_6-DMSO, 400 MHz), δ: 12.46 (1H, s), 11.02 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.96 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.34 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.08 (1H, t, J=7.6 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.0 Hz); ^{13}C-NMR (D_6-DMSO, 100 MHz), δ: 178.7, 162.7, 142.4, 132.1, 131.3, 122.4, 121.0, 120.0, 111.1; MS (EI) m/z: 220 (M^+)

化合物 7 (**收率** 66%):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ: 7.41 (2H, J=7.6 Hz), 7.36 (1H, dt, J=1.2, 7.6 Hz), 7.24 (1H, t, J=5.2 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.98 (2H, d, J=7.6 Hz), 6.77 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.65 (1H, d, J=7.2 Hz), 5.34 (2H, d, J=8.0 Hz), 3.71 (1H, d, J=8.0 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz), δ: 163.3, 154.4, 149.9, 146.3, 134.3, 129.5, 126.3, 125.5, 123.1, 117.8, 115.7, 110.6, 63.9; MS (EI) m/z: 252 (M^+)

化合物 8 (**收率** 68%):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ: 7.40 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.30 (1H, td, J=8.0, 1.2 Hz), 7.22 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.98 (2H, d, J=6.8 Hz), 6.72 (1H, t, J=7.6 Hz), 6.58 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.46 (2H, s), 2.68 (4H, q, J=7.2 Hz), 1.08 (6H, t, J=7.2 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz), δ: 163.8, 154.5, 150.3, 147.8, 134.0, 129.4, 125.8, 125.2, 122.5, 117.7, 115.7, 111.4, 59.2, 44.6, 11.7; MS (EI) m/z: 307 (M^+)

化合物 9 (**收率** 78%):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ: 7.62 (1H, m), 7.44 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.05 (2H, m), 6.67 (1H, m), 6.64 (1H, t, J=7.6 Hz), 4.53 (2H, s), 3.71 (4H, t, J=4.4 Hz), 2.68 (4H, t, J=4.4 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz), δ: 163.8, 154.0, 150.2, 147.7, 138.3, 134.0, 129.4, 126.0, 125.3, 122.7, 117.6, 110.9, 66.6, 62.3, 51.0; MS (EI) m/z: 321 (M^+)

化合物 10 (**收率** 88%):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ: 9.17 (1H, sb), 7.85 (1H, s), 7.66 (3H, m), 7.54 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.46 (3H, m), 7.23 (2H, td, J=7.6, 0.8 Hz), 7.05 (1H, td, J=7.6, 0.8 Hz), 6.85 (1H, d, J=7.6 Hz); MS (EI) m/z: 221 (M^+) (Cotter 等, 2007)

化合物 11 (**收率** 65%):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ: 8.27 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.74 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.19 (2H, m), 6.85-6.94 (3H, m); ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 169.7, 141.8, 133.8, 133.5, 130.7, 130.3, 130.1, 130.0, 129.0, 126.6, 123.2, 121.9, 121.3, 110.3; MS (EI) m/z: 237 (M^+)

化合物 12 (**收率** 90%):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ: 9.50 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.21 (1H, td, J=7.6, 1.2 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.95 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.89 (1H, t, J=7.6 Hz), 3.88 (3H, s); MS (EI) m/z: 251 (M^+) (Olgen, 2006)

化合物 13 (**收率** 86%):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ: 8.50 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.22 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.91 (2H, d, J=7.6), 6.09 (1H, m), 5.46 (1H, d, J=17.2 Hz), 5.35 (1H, d, J=10.6 Hz), 4.62 (2H, d, J=5.2 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz), δ: 157.1, 141.4, 134.0, 132.7, 131.3, 130.0, 129.4, 128.6, 123.9, 122.9, 122.0, 120.2, 117.7, 112.2, 121.6, 111.6, 110.1, 69.1; MS (EI) m/z: 277 (M^+)

化合物 14 (**收率** 67%):

^{1}H-NMR (D_6-Acetone, 400 MHz), δ: 10.81 (1H, s),

9.72 (1H, s), 8.99 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.87 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.60 (1H, m), 8.49 (1H, m), 8.32 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.25 (2H, m), 8.13 (1H, m); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz), δ: 169.7, 141.9, 133.7, 133.5, 130.7, 130.3, 130.2, 130.1, 129.0, 126.6, 123.2, 121.9, 121.1, 110.4; MS (EI) m/z: 237 (M^+)

化合物 15 (**收率** 90%):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ: 8.38 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.22 (1H, m), 7.01 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 6.88 (2H, m), 6.09 (1H, m), 5.46 (1H, d, $J=17.6$ Hz), 5.34 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 4.63 (2H, d, $J=5.2$ Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz), δ: 170.5, 159.9, 141.3, 137.7, 134.5, 132.7, 131.5, 129.4, 128.2, 127.3, 125.6, 122.7, 121.7, 118.1, 114.5, 110.1; MS (EI) m/z: 277 (M^+)

化合物 16 (**收率** 85%):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ: 8.39 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.32-7.41 (3H, m), 7.22 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.84 (1H, t, $J=7.6$ Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz), δ: 169.7, 141.8, 133.8, 133.5, 130.7, 130.3, 130.1, 130.0, 129.0, 126.6, 123.2, 121.9, 121.3, 110.3; MS (ESI) m/z: 258 (M+1); MS (EI) m/z: 255 (M^+)

化合物 17 (**收率** 57%):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ: 9.02 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 8.88 (1H, s), 8.67 (1H, dd, $J=4.8$, 0.8 Hz), 7.96 (1H, d, $J=8.08$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.50 (2H, m), 7.24 (2H, m), 6.90 (1H, m); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz), δ: 169.6, 151.9, 149.6, 149.4, 140.5, 136.6, 132.2, 130.6, 129.7, 123.6, 122.6, 121.9, 119.6, 110.5; MS (EI) m/z: 222 (M^+)

〔参 考 文 献〕

Cotter J, Hogan AM, O'Shea DF, 2007. Development and application of a direct vinyl lithiation of cis-stilbene and a directed vinyl lithiation of an unsymmetrical cis-stilbene [J]. *Organ Lett*, **9**: 1493—1496

Dharmarajan S, Tanushree RB, Perumal Y, 2004. Design, synthesis and biological evaluation of novel non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors with broad-spectrum chemotherapeutic properties [J]. *Bioorg & Med Chem*, **12**: 5865—5873

Fong TA, Shawver LK, Sun L *et al*. 1999. SU5416 is a potent and selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor (Flk-1 KDR) that inhibits tyrosine kinase catalysis, tumor vascularezation, and growth of multiple tumor types [J]. *Cancer Res*, **59** (1): 99—106

Gil-Turnes MS, Hay ME, Fenical W, 1989. Symbiotic marine bacteria chemically defend crustacean embryos from a pathogenic fungus [J]. *Science*, **246**: 116

Glover V, Halket JM, Watkins PJ *et al*. 1988. Isatin: identity with the purified monoamine oxidase inhibitor tribulin [J]. *J Neurochem*, **51**: 656—659

Huang X (黄星), Zhou MG (周明国), Zhang CQ (张传清) *et al*. 2005. The joint synergestic inhibition of tricyclazole mixed prochloraz on *Mangnaporthe grisea* [J]. *J Shanghai Jiaotong Univ* (Agric Sci) (上海交通大学学报 (农业科学版)), **23** (3): 294—298

Hyatt JL, Moak T, Hatfield MJ *et al*. 2007. Selective inhibition of Carboxylesterases by isatins indole-2, 3- diones [J]. *J Med Chem*, **50**: 1876—1885

Marko O, Simona GG, Miha K *et al*. 2005. In silico fragment-based discovery of indolin-2-one analogues as potent DNA gyrase inhibitors [J]. *Bioorg & Med Chem Lett*, **15**: 5207—5210

Olgen S, 2006. Comparison of some 3-(substituted-benzylidene)-1, 3-dihydro-indolin derivatives as ligands of tyrosine kinase based on binding mode studies and biological assay [J]. *Archiv Pharm Res*, **29**: 1006—1017

Peng SP (彭少平), Gu ZL (顾振纶), 2005. Recent progress in the studies of chemical constituents and pharmacological effects on roots of *Isatis indigotica* [J]. *Chin Wild Plant Res* (中国野生植物资源), **24** (5): 4—7

Rajopadhye M, Popp FD, 1984. Potential anticonvulsants. VII. Synthesis of 5′-methylspiro [3H-indole-3, 2′-thiazolidine]-2, 4′ (1H)-diones [J]. *J Heterocyc Chem*, **21**: 289—291

Seshaiah KS, Surendra NP, James PS, 2002. Atmakuru Ramesh, Anticonvulsant activity of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin Derivatives [J]. *Europ J Pharm Sci*, **16**: 129—132

Singh GS, Siddiqui N, Pandey SN, 1993. Synthesis and anticonvulsant activity of 3-aryl alkyliminoindol-2-ones [J]. *Asian J Chem*, **5**: 788—791

Speckbacher M, Braun HJ, 2005. Reductive colorant for keratin fibers comprising a carbonyl compound and an oxime [P]. Eur. Pat. EP 2005-7229 20050402

Zhang SY (张舒亚), Zhou MG (周明国), Li HX (李红霞) *et al*. 2005. Azoxystrobin biological activity against the rice blast pathogen [J]. *Chin J Pesticides* (农药), **44** (6): 274—277